

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В. В. Петренком

УДК 615.014.21:615.272.4

РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© **О. В. Тригубчак, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий, А. Є. Демид**

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення кислот ацетилсаліцилової та саліцилової в кишково-розчинних таблетках кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: методики аналізу, спектрофотометрія, таблетки кислоти ацетилсаліцилової.

Вступ. При розробці складу і технології таблетованих препаратів вибір допоміжних речовин та їх кількості залежить від природи лікарської речовини та її фармако-технологічних показників. Нами розроблено кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової (КАС) по 0,1 г, отримані методом прямого пресування [6-8]. У третьому доповненні до Державної Фармакопеї України (ДФУ) з'явилась фармакопейна стаття на таблетки КАС згідно з національними вимогами [5]. Особливості складу та технології розроблених нами таблеток вимагають розробки власних методик, щоб дослідити їх якість і стабільність відповідно до вимог ДФУ [2-5].

Мета дослідження – розробити методики ідентифікації та кількісного визначення КАС, а також вільної кислоти саліцилової як індикатора стабільності в отриманих таблетках.

Методи дослідження. Для ідентифікації КАС в третьому доповненні до ДФУ [5] пропонується застосування прямої спектрофотометрії зі спиртових розчинів та проведення якісної реакції на кислоту саліцилову з ферум (III) хлоридом. Саліцилову кислоту рекомендують отримувати шляхом лужного гідролізу КАС, а її виділення, з метою відокремлення, провести, діючи на отриманий після гідролізу розчин, сульфатною кислотою [5]. Порівняння цих вимог з вимогами Державної Фармакопеї X видання [1] дає можливість вказати, що новим є введення спектрофотометричної ідентифікації.

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї X видання [1] вміст домішки кислоти саліцилової в таблетках КАС проводили шляхом порівняння інтенсивності забарвлення саліцилату феруму (III), який отримували у досліджуваному розчині (водно-спиртове вилучення з таблеток) та еталонного розчину з відомим вмістом кислоти саліцилової. Третє доповнення до ДФУ [5] залишає таку ж процедуру виконання випробування, лише вимагає застосування охолодже-

ної до 10 °С води при приготуванні розчинів, щоб запобігти додатковому гідролізу КАС. За вимогами Державної Фармакопеї X [1] вміст кислоти саліцилової нормувався не більше 0,25 %, а за вимогами третього доповнення до ДФУ [5] повинен становити не більше 0,3 %.

Кількісне визначення КАС в таблетках кислоти ацетилсаліцилової за вимогами Державної Фармакопеї X [1] виконується алкаліметрично, а за вимогами третього доповнення до ДФУ [5] слід виконувати спектрофотометрично зі спиртових розчинів у присутності незначної кількості кислоти хлоридної, вимірюючи оптичну густину розчину при довжині хвилі 275 нм. В обох випадках допускається коливання вмісту в межах ± 5 % від декларованого вмісту, оскільки вміст діючої речовини перевищував 100 мг.

Результати й обговорення. З огляду на хімічну природу допоміжних речовин, використаних при розробці таблеток КАС, для її ідентифікації в них ми використовували випробування для таблеток КАС, наведені в третьому доповненні до ДФУ [5], оскільки використані допоміжні речовини не давали аналітичних сигналів, аналогічних до тих, які дає КАС. У ділянці її поглинання спиртові вилучення з плацебо, розроблених нами кишково-розчинних таблеток КАС, не поглинають в ділянці від 200 нм до 350 нм, тому в електронному спектрі поглинання не мають смуг. Звідси випливає, що методики ідентифікації і кількісного визначення КАС методом прямої спектрофотометрії можливі для аналізу розроблених таблеток і витримують вимоги валідаційної характеристики "Специфічність".

Таким чином, для ідентифікації КАС ми пропонуємо використати пряму спектрофотометрію в умовах виконання кількісного визначення, а також реакцію на саліцилати відповідно до вимог фармакопейної статті на таблетки КАС [5].

При виборі методики кількісного визначення КАС нами досліджувались спектри поглинання

спиртових вилучень з таблеток та стандартних розчинів КАС та кислоти саліцилової. Спектри поглинання розчинів стандартного зразка (РСЗ) КАС та спиртових розчинів таблеток КАС, отриманих в умовах кількісного визначення, мають аналогічний хід, а максимуми поглинання обох досліджуваних розчинів повністю збігаються з максимумом поглинання стандартного зразка КАС при довжині хвилі 277 нм (рис. 1).

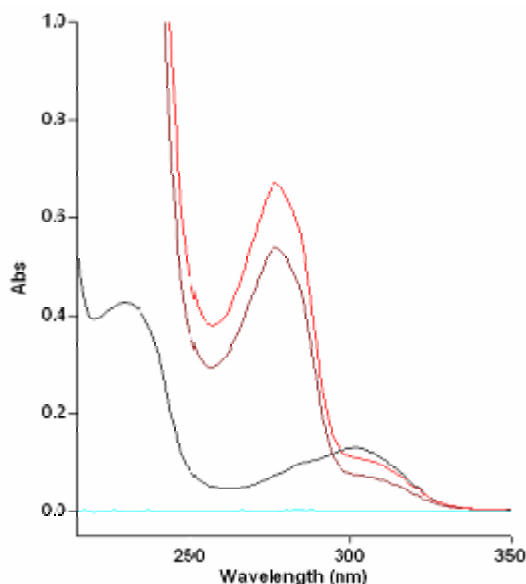


Рис. 1. Електронні спектри поглинання спиртових розчинів: 1 – стандартного зразка кислоти ацетилсаліцилової; 2 – кислоти ацетилсаліцилової з кишково-розчинних таблеток по 0,1 г; 3 – стандартного зразка кислоти саліцилової.

Враховуючи характер спектра поглинання кислоти саліцилової в аналогічних умовах і той факт, що в процесі зберігання таблеток її вміст буде зростати і може впливати на значення оптичної густини в максимумі поглинання КАС, вимірювання оптичної густини розчинів при кількісному визначенні КАС доцільно проводити не при довжині хвилі її максимуму поглинання, а при $\lambda = 275$ нм. При цій довжині хвилі практично не втрачається чутливість визначення КАС, але спостерігається найбільша різниця показників поглинання КАС і кислоти саліцилової, що зменшить імовірність появи похибки вимірювання оптичної густини внаслідок впливу кислоти саліцилової. Саме таку довжину хвилі необхідно застосовувати при спектрофотометричному визначенні КАС відповідно до фармакопейної статті на таблетки КАС [5].

Таким чином, для кількісного визначення КАС в її кишково-розчинних таблетках ми пропонуємо пряму спектрофотометрію спиртових розчинів при довжині хвилі 275 нм. Маса наважки вибирали з огляду на необхідність отримання значення оптичної густини випробуваних роз-

чинів на рівні 0,4-0,6, які забезпечують максимальну точність вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі.

При виборі допоміжних речовин та в процесі дослідження стабільності препаратів КАС важливим показником якості є вміст кислоти саліцилової. Її контроль Державної Фармакопеї Х видання і третє доповнення до ДФУ вимагають здійснювати колориметрично, візуально порівнюючи фіолетове забарвлення її комплексу з іонами феруму (III) у випробуваних та еталонному розчинах. До видання третього доповнення до ДФУ всі виробники лікарських засобів з КАС у фармакопейних статтях і АНД на власні препарати для контролю вмісту кислоти саліцилової використовували спектрофотометричний метод як більш інформативний та об'єктивний. Тому і ми для контролю кількості вільної кислоти саліцилової пропонуємо спектрофотометричний метод у видимій ділянці спектра визначення на основі вимірювання оптичної густини комплексу кислоти саліцилової з іонами феруму (III).

У спектрі поглинання комплексу саліцилової кислоти з іонами феруму (III) у хлориднокислому середовищі спостерігається смуга поглинання з максимумом при довжині хвилі 530 нм. На рисунку 2 представлені електронні спектри поглинання розчинів стандартного зразка кислоти саліцилової і випробуваних таблеток КАС. Візуально випробовувані розчини були практично безколірні, у спектрах поглинання не спостерігалось характерних для кислоти саліцилової смуг.

Результати кількісного визначення КАС та кислоти саліцилової у розроблених таблетках представлені в таблиці 1.

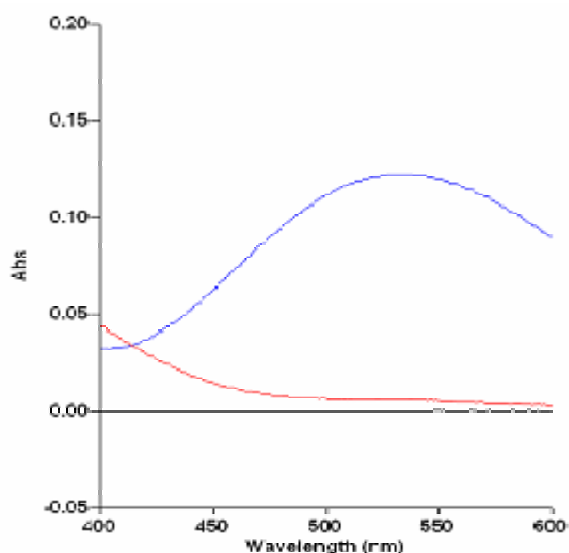


Рис. 2. Електронні спектри поглинання розчинів: 1 – стандартного зразка кислоти саліцилової; 2 – випробованого розчину з кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г.

Таблиця 1. Результати аналізу кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г

Серія	Вміст кислоти ацетилсаліцилової, г	Вміст кислоти саліцилової, %
1	0,096 ± 0,002	0,14 ± 0,02
2	0,099 ± 0,003	0,16 ± 0,03
3	0,096 ± 0,002	0,10 ± 0,04
4	0,097 ± 0,003	0,15 ± 0,03
5	0,099 ± 0,003	0,11 ± 0,02
6	0,098 ± 0,003	0,13 ± 0,03

У результаті проведених досліджень, нами запропоновані методики спектрофотометричного визначення вмісту КАС та кислоти саліцилової в кишково-розчинних таблетках на основі КАС.

Кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової

Близько 0,35 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в конічну колбу місткістю 50 мл, додають 10 мл 96 % спирту, струшують протягом 5 хв і фільтрують через паперовий фільтр в мірну колбу місткістю 25 мл. Фільтр та колбу двічі промивають 96 % спиртом, доводять об'єм до позначки тим же розчинником і перемішують.

1 мл фільтрату поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчинну 96 % спиртом до позначки і перемішують.

Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 275 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 96 % спирт.

Паралельно вимірюють оптичну густину робочого РСЗ КАС.

Вміст кислоти ацетилсаліцилової (X) в перерахунку на суху речовину в одній таблетці, в грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot b}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100 \cdot 25} = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot b}{A_0 \cdot m_1}$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина РСЗ КАС;

m_1 – маса наважки препарату, г;

m_0 – маса наважки стандартного зразку КАС, г;

b – середня маса таблетки, г.

Вміст $C_9H_8O_4$ (КАС) повинен бути в межах від 0,090 до 0,110 г, розраховувати на середню масу однієї таблетки.

Примітка. 1. Приготування РСЗ КАС. Близько 0,25 г (точна наважка) стандартного зразку КАС, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють в 25 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину 96 % спиртом до позначки і перемішують.

Розчин використовують свіжоприготовлений.

Вільна кислота саліцилова

Близько 0,70 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і струшують з 5 мл 96 % спирту, доводять об'єм водою до позначки, ретельно перемішують та центрифугують отриману суспензію при 8 000 об./хв протягом 3 хвилин.

20 мл отриманого прозорого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл 0,2 % кислого розчину залізо-амонійного галуна, доводять об'єм водою до позначки та перемішують. Залишають на 1 хвилину.

Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 530 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння суміш 24 мл води і 1 мл 0,2 % кислого розчину залізо-амонійного галуна.

Паралельно вимірюють оптичну густину РСЗ кислоти саліцилової.

Вміст кислоти саліцилової відносно до вмісту КАС, у відсотках (X), вираховують за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot 5 \cdot 5 \cdot A_x \cdot 25 \cdot 25 \cdot b \cdot 100\%}{20 \cdot A_0 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_x \cdot a} = \frac{m_0 \cdot A_x \cdot b \cdot 100\%}{20 \cdot A_0 \cdot m_x \cdot a}$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина РСЗ кислоти саліцилової;

m_x – маса наважки порошку препарату, г;

m_0 – маса наважки стандартного зразка кислоти саліцилової, г;

b – середня маса таблетки, г;

a – вміст КАС в одній таблетці, г.

Вміст кислоти саліцилової в таблетках не повинен перевищувати 0,3 %.

Примітка. 1. Приготування РСЗ кислоти саліцилової. Близько 0,1 г (точна наважка) кислоти саліцилової, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють в 10 мл 96 % спирту, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5 мл 96 % спирту

і 1 мл 0,2 % кислого розчину залізо-амонійного галуна, доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують. Залишають на 1 хв.

Розчин використовують свіжоприготовлений.

Виконані дослідження вказують на доброякісність розроблених таблеток за показниками «Кількісний вміст КАС» і «Кількісний вміст кислоти саліцилової». У жодній із серій запропонованих кишково-розчинних таблеток КАС по 0,1 г вміст кислоти саліцилової не перевищив 0,3 %, що вказує на вдале поєднання до-

поміжних речовин, які забезпечують стійкість до гідролізу КАС.

Висновки. 1. Обґрунтовано доцільність проведення прямої спектрофотометрії спиртових вилучень з кишково-розчинних таблеток КАС при довжині хвилі 275 нм для кількісного визначення КАС.

2. Для визначення вмісту кислоти саліцилової в розроблених таблетках запропоновано спектрофотометричну методику на основі фотометричної реакції кислоти саліцилової з іонами феруму (III).

Література

1. Государственная Фармакопея СССР. – X изд. – М.: «Медицина». – 1968. – 1071 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських за-

собів», 2009. – 280 с.

6. Пат. 85800 Україна, МПК7 А 61 К 9/20, А 61 К 31/616, А 61 Р 29/00. Спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. – № а 2008 01669 ; заявл. 08.02.08; опубл. 25.02.09, Бюл. № 4.

7. Тригубчак О. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 121–124.

8. Тригубчак О. В. Дослідження кількостей допоміжних речовин для отримання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 101–104.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА КИШЕЧНО-РАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О. В. Тригубчак, Л. В. Вронска, Т. А. Грошовый, А. Е. Демид

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: разработаны методики идентификации и количественного определения кислот ацетилсалициловой и салициловой в кишечно-растворимых таблетках кислоты ацетилсалициловой по 0,1 г, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: методики анализа, спектрофотометрия, таблетки кислоты ацетилсалициловой.

DEVELOPMENT OF ANALYSIS METHODS OF ENTERO-SOLUBILITY TABLETS ACETYLSALICYLIC ACID

O. V. Tryhubchak, L. V. Vronska, T. A. Hroshovyi, A. Ye. Demyd

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the methods of authentication and quantitative determination of acetylsalicylic and salicylic acids in acetylsalicylic acid entero-solubility tablets for 0,1 grammes, by the direct pressing method were developed.

Key words: analysis methods, spectrophotometry, acetylsalicylic acid tablets.